

Jerzy Jarosz

Fundacja Hospicjum Onkologiczne św. Krzysztofa w Warszawie

Leczenie farmakologiczne bólów kręgosłupa

Stosowanie leków przeciwbólowych należy traktować jako ważny element kompleksowego postępowania u chorych z ostrymi i przewlekłymi bólami kręgosłupa. Łagodzenie bólu redukuje cierpienie, ułatwia funkcjonowanie i rehabilitację. Leczenie przeciwbólowe jest zawsze procesem dynamicznym, modyfikowanym w zależności od uzyskiwanych efektów i zmieniającego się obrazu klinicznego.

W przypadku bólów kręgosłupa leczenie rozpoczyna się zazwyczaj od leku o najmniejszym ryzyku działań ubocznych – paracetamolu. W leczeniu bólów o większym nasileniu rozsądnym wyborem może być niesteroidowy lek przeciwzapalny (NLPZ). Podwyższone ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych i żołądkowo-jelitowych jest w tym przypadku rekompensowane większą skutecznością przeciwbólową. W przypadku bardzo nasilonych, obezwładniających bólów dobrym wyborem dla zniesienia bólu i przywrócenia możliwości funkcjonowania może być próba leczenia opioidami, mimo ryzyka nadużywania leków, uzależnienia i innych niepożądanych działań ubocznych.

Zasady leczenia przeciwbólowego (drabina analgetyczna WHO)

W leczeniu przeciwbólowym powszechnie akceptowanym schematem jest opracowany przez ekspertów

Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) i opublikowany w 1986 r. algorytm – tzw. trójstopniowa drabina analgetyczna, czyli podział leków przeciwbólowych na trzy grupy i umowne przypisanie im wzrastającej skuteczności.

Leczenie przeciwbólowe należy rozpoczynać od leków I stopnia (paracetamol i NLPZ), a leki silniejsze – słabe opioidy (II stopień) i ewentualnie silne opioidy (III stopień) – powinny być włączane, kiedy słabsze okażą się nieskuteczne. Na każdym etapie można i należy stosować leki uzupełniające, wzmacniające efekt przeciwbólowy i modyfikujące przebieg choroby.

Zasady drabiny analgetycznej opracowano na użytek leczenia bólów nowotworowych, ale ten sposób postępowania jest akceptowany w przypadku innych zespołów bólów przewlekłych, a nawet ostrych.

Rekomendacje *National Institute for Health and Clinical Excellence*

W leczeniu bólów kręgosłupa stosowanie zasad drabiny analgetycznej znajduje swoje potwierdzenie praktyczne. Dobrym przykładem są zalecenia brytyjskiego *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) (tab. 1.). Przedstawiono w nich sposób leczenia od paracetamolu po silne opioidy, biorąc pod uwagę najważniejsze problemy związa-

Tabela 1. Leczenie farmakologiczne chorych z bólami kręgosłupa wg *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*

1.	Jako pierwszą opcję leczenia farmakologicznego zalecć pacjentowi regularne stosowanie paracetamolu.
2.	Jeśli paracetamol jest niewystarczający, zastosuj NLPZ i/lub słabe opioidy.
3.	Wybierając lek, bierz pod uwagę indywidualne czynniki ryzyka, działania uboczne i preferencje pacjenta.
4.	Należy rozważyć działania uboczne NLPZ, szczególnie w przypadku ludzi starszych i osób o zwiększonym ryzyku wystąpienia tych działań.
5.	Jeśli zlecasz podawanie doustnych NLPZ lub inhibitorów COX-2, za równorzędny można uznać wybór klasycznego NLPZ lub inhibitora COX-2. W każdym przypadku osoby powyżej 45. roku życia powinny otrzymać IPP. Przy wyborze IPP należy się kierować kosztami leczenia (ta rekomendacja jest zapożyczona z <i>Osteoarthritis: the care and management of osteoarthritis in adults – NICE clinical guideline</i>).
6.	Jeśli dotychczasowe leczenie nie doprowadziło do zniesienia bólu, rozważ podanie trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych. Rozpocznij od niskich dawek i zwiększaj je stopniowo tak, by uzyskać efekt przeciwbólowy, jednak bez uciążliwych objawów ubocznych.
7.	U chorych z silnymi bólami rozważ krótkotrwałe leczenie silnymi opioidami.
8.	Chorych, którzy mogą wymagać długotrwałego leczenia opioidami, skonsultuj ze specjalistą leczenia bólu.
9.	Należy rozważyć ryzyko uzależnienia od opioidów i działań ubocznych zarówno w przypadku stosowania silnych, jak i słabych leków opioidowych.
10.	Decyzję o kontynuacji lub przerwaniu leczenia uzależniaj od uzyskiwanych efektów.
11.	Nie stosuj SSRI.

NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne, COX-2 – cyklooksygenaza indukowana, IPP – inhibitor pompy protonowej, SSRI (selective serotonin reuptake inhibitors) – selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny

ne z każdorazowym wyborem i sposoby ich rozwiązywania. Zalecenia uwzględniają też stosowanie leków przeciwdepresyjnych [1].

Leki I stopnia drabiny analgetycznej

Paracetamol

Paracetamol to jeden z najczęściej stosowanych analgetyków w leczeniu różnych zespołów bólowych. Mechanizm jego działania przeciwbólowego nie został dokładnie wyjaśniony – pod uwagę bierze się kilka mechanizmów: hamowanie ośrodkowego enzymu – cyklooksygenazy 3 (COX-3), aktywację zstępującego, serotonergicznego układu hamującego, a także oddziaływanie metabolitów paracetamolu na układ kanabinoidowy. Należy przyjąć, że paracetamol jest analgetykiem o działaniu centralnym, bez działania przeciwzapalnego w tkankach obwodowych. Prawdopodobnie brakiem działania obwodowego można tłumaczyć ograniczoną skuteczność analgetyczną paracetamolu w porównaniu z lekami z grupy NLPZ w leczeniu bólów kręgosłupa. Siła analgetyczna paracetamolu w bólu ostrym określana wskaźnikiem NNT (*number needed to treat*) dla 1000 mg wynosi 4,6. Oznacza to, że tylko jeden z pięciu chorych leczonych taką dawką uzyska 50-procentowe zmniejszenie bólu. Dla porównania, NNT dla 100 mg diklofenaku wynosi 1,9 (jeden na 2 leczonych uzyska 50-procentową poprawę).

Połączenie paracetamolu ze słabymi opioidami (kodeina, tramadol) poprawia skuteczność przeciwbólową. Wskaźnik NNT dla połączenia 1000 mg paracetamolu z 60 mg kodeiny wynosi 2,2 [2].

W leczeniu bólów kręgosłupa paracetamol stosowany jest jako lek pierwszego wyboru z uwagi na niewielkie ryzyko działań ubocznych, jeśli jest przyjmowany w dawkach nieprzekraczających 4 g/dobę. W przypadku stosowania dużych dawek, u chorych niedożywionych, z niewydolnością wątroby, będących pod wpływem alkoholu może dochodzić do nieodwracalnych uszkodzeń wątroby.

W leczeniu bólów kręgosłupa badania porównawcze mogą sugerować, że skuteczność paracetamolu nie różni się istotnie od skuteczności NLPZ w przypadku bólów ostrych, ale w przypadku bólów przewlekłych NLPZ wykazują większą skuteczność niż paracetamol.

Paracetamol jest dostępny w postaci tabletek, czopków, syropów dla dzieci oraz do podawania dożylnego. Stanowi składnik wielu złożonych preparatów przeciwbólowych w kombinacji z kodeiną, kofeiną, kwasem acetylosalicylowym, tramadolem.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne

Niesteroidowe leki przeciwzapalne należą do najczęściej używanych leków przeciwbólowych. Stosowane obecnie NLPZ stanowią heterogenną grupę o różnej budowie chemicznej. Ich wspólną cechą

– odzwierciedloną w nazwie całej grupy – jest działanie przeciwzapalne i brak struktury steroidów.

W leczeniu bólów kręgosłupa nie da się wskazać istotnych różnic w skuteczności przeciwbólowej poszczególnych preparatów. Różnice wpływające na wybór danego preparatu dla konkretnego pacjenta wynikają z profilu działań ubocznych i stosunku korzyści do ryzyka.

Najlepiej poznanym działaniem ubocznym NLPZ jest toksyczność w stosunku do przewodu pokarmowego. Działania te są charakterystyczne dla klasycznych NLPZ oddziałujących jednocześnie na hamowanie cyklooksygenaz 1 i 2 (COX-1 i COX-2). Wprowadzenie do leczenia selektywnych inhibitorów COX-2 pozwoliło na ograniczenie częstości powikłań żołądkowo-jelitowych, ale ujawniło inny aspekt toksyczności NLPZ – występowanie powikłań sercowo-naczyniowych. Toksyczność sercowo-naczyniowa ukazała się jako niedoceniany dotychczas problem związany z zahamowaniem aktywności COX-2.

Ocena ryzyka działań ubocznych, a szczególnie toksyczności wobec przewodu pokarmowego i sercowo-naczyniowej, jest podstawowym kryterium wyboru odpowiedniego NLPZ. Stopień ryzyka zależy od wielu czynników, m.in. rodzaju leku, dawkowania, jednoczesnego stosowania niskich dawek kwasu acetylosalicylowego i indywidualnych predyspozycji pacjentów (czynniki ryzyka). W wyborze leku pomocna jest znajomość stopnia powinowactwa preparatu w stosunku do hamowania cyklooksygenaz. W tym aspekcie leki można zakwalifikować do jednej z grup wymienionych w tabeli 2. Podczas stosowania selektywnych inhibitorów COX-2 występuje istotnie mniejsze ryzyko uszkodzenia przewodu pokarmowego niż w przypadku niselektywnych NLPZ, jednak leki te powodują istotne zagrożenie sercowo-naczyniowe. Klasyczne NLPZ podwyższają ciśnienie krwi, osłabiają działanie leków hipotensyjnych i zwiększają ryzyko rozwoju niewydolności serca u osób w wieku podeszłym. Ich wpływ na ryzyko sercowo-naczyniowe nie został jednoznacznie określony [3].

Toksyczność w stosunku do przewodu pokarmowego

Działania uboczne NLPZ w obrębie przewodu pokarmowego obejmują szerokie spektrum – od bezobjawowych uszkodzeń błony śluzowej, objawów dyspeptycznych czy nadżerek błony śluzowej po poważniejsze powikłania, takie jak wrzody trawienne, krwawienia, perforacje i zwężenia odźwiernika.

Blisko 10% pacjentów zaprzestaje leczenia NLPZ z powodu objawów ubocznych, chociaż wiele uszkodzeń przebiega bezobjawowo. Można oszacować, że chociaż uszkodzenia przewodu pokarmowego występują u 30–50% osób stosujących NLPZ, to wiele z nich przebiega bezobjawowo i ulega samowyleczeniu w wyniku naturalnych procesów naprawczych. Nasilenie objawów nie zawsze koreluje z uszkodzeniami obserwowanymi podczas badania endoskopowego. Około 50–60% chorych, u których rozpoznaje się powikłania, ma poprzedzające objawy. U aż 50% chorych z objawami dyspepsji w badaniu endoskopowym nie stwierdza się zmian błony śluzowej [4].

Tabela 2. Podział niesteroidowych leków przeciwzapalnych z uwagi na powinowactwo z COX-1 lub COX-2

preferencyjne inhibitory COX-1: kwas acetylosalicylowy, indometacyna
leki o zrównoważonym działaniu wobec COX-1 i COX-2: diklofenak, ketoprofen, deksketoprofen, ibuprofen, piroksydam, naproksen, nabumeton
preferencyjne inhibitory COX-2: nimesulid, meloksydam
selektywne inhibitory COX-2: celekoksyb, waldekoksyb, etorykoksyb, parekoksyb, lumirakoksyb

Tabela 3. Czynniki ryzyka rozwoju powikłań żołądkowo-jelitowych podczas stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych [5]

wiek powyżej 65 lat (szczególnie powyżej 70 lat)
choroba wrzodowa w wywiadzie
jednoczesne stosowanie dwóch lub więcej NLPZ
jednoczesne stosowanie antykoagulantów, leków przeciwplatek, kortykosteroidów oraz SSRI
zły stan ogólny
infekcja <i>Helicobacter pylori</i>
stosowanie „bardziej ryzykownych” preparatów NLPZ

NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne, SSRI (selective serotonin reuptake inhibitors) – selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny

Tabela 4. Ryzyko względne powikłań żołądkowo-jelitowych podczas stosowania różnych niesteroidowych leków przeciwzapalnych [6]

RR < 2: ibuprofen, celekoksyb
RR 2–4: rofekoksyb, meloksydam, nimesulid, sulindak, diklofenak, ketoprofen
RR 4–5: tenoksydam, naproksen, diflunisal, indometacyna
RR > 5: piroksydam, azapropazon, ketorolak

Współczynnik RR (relative risk) określa prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia u osób przyjmujących NLPZ w stosunku do osób, które tych leków nie stosują.

Tabela 5. Czynniki ryzyka wystąpienia objawów toksyczności ze strony układu sercowo-naczyniowego podczas stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych [3]

objawy choroby powstałe na podłożu miażdżycy, w tym choroba wieńcowa i choroba niedokrwienna ośrodkowego układu nerwowego
niewydolność serca
duże ryzyko sercowo-naczyniowe oceniane na podstawie całościowej ilościowej oceny czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, np. na podstawie skali SCORE

Najlepszym sposobem zapobiegania owrzodzeniom i dyspepsji spowodowanym przyjmowaniem NLPZ jest stosowanie inhibitorów pompy protonowej (IPP). Dostępnych jest szereg leków z tej grupy, m.in. omeprazol, pantoprazol, rabeprazol, ezomeprazol i lanzoprazol. Przy wyborze preparatu należy się kierować kosztami leczenia. Wybrany lek podaje się w jednorazowej dawce dobowej. U chorych z wysokim ryzykiem powikłań żołądkowo-jelitowych i umiarkowanym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych właściwym wyborem powinno się okazać zastosowanie inhibitorów COX-2 w połączeniu z IPP [7].

Toksyczność w stosunku do układu sercowo-naczyniowego

Stosowanie selektywnych inhibitorów COX-2 ujawniło zagrożenie wystąpienia powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego w wyniku hamowania funkcji cyklooksygenaz. Podczas stosowania tych leków zwiększa się ryzyko wystąpienia zawału serca, udaru mózgu, niewydolności krążenia i nadciśnienia tętniczego (tab. 5.).

Stosowanie inhibitorów COX-2 u chorych z czynnikami ryzyka jest niebezpieczne i powinno być ograniczone do szczególnych przypadków. Stosowanie klasycznych NLPZ również może być związane z istotnym zwiększeniem zagrożenia.

Leki II i III stopnia drabiny analgetycznej

Leki opioidowe

U chorych z bólami kręgosłupa analgetyki opioidowe mogą być zastosowane jako leki pierwszego rzutu w ostrym napadzie bólu, ale także jako leczenie doraźne, ratunkowe czy kilkudniowe. W tych ostatnich przypadkach zastosowanie znajdują leki podawane w formie iniekcji lub tabletek o natychmiastowym uwalnianiu. Nie ma szczególnych wskazań co do wyboru konkretnego preparatu. Z reguły wybierany jest tramadol. W przypadku przewlekłych bólów kręgosłupa zastosowanie opioidów powinno być rozważone, gdy zawiodły inne metody skutecznego leczenia.

W tabeli 7. przedstawiono wskazania do stosowania opioidów.

Należy podkreślić, że podawanie opioidów musi być traktowane jako jeden z elementów wielokierunkowego programu leczenia i jest włączane dopiero wtedy, gdy inne metody nie doprowadziły do wystarczającej poprawy. Według Polskiego Towarzystwa Leczenia Bólu wdrożenie leczenia opioidami powinno być zainicjowane przez specjalistyczny ośrodek leczenia bólu. Cytowane w tabeli 1. zalecenia NICE mówią o konsultacji ze specjalistą.

Tabela 6. Dawkowanie wybranych niesteroidowych leków przeciwzapalnych [3]

Preparat	Początek działania	Czas działania	Dawkowanie	Maksymalna dawka dobową
kwas acetylosalicylowy	po 30–60 min	4–6 godz.	1,5–3,0 g/dobę	4 g
ibuprofen	30 min	4–6 godz.	4–6 × 200–400 mg	2,4 g
naproksen	30 min (sól sodowa)	do 7 godz.	2–3 × 250–500 mg	1,25 g
ketoprofen	30–60 min	4–6 godz.	2–3 × 50 mg lub 1–2 × 100 mg	200 mg
kwas tiaprofenowy	30–60 min	4–6 godz.	2–3 × 200 mg	
indometacyna	30–60 min	4–6 godz.	1–2 × 75 mg	
diklofenak	1–2 godz.	12 godz.	2–3 × 50 mg	200 mg
kwas mefenamowy	30–60 min	3–4 godz.	4 × 250	1–2 g nie dłużej niż przez 7 dni
meloksykam		T _{1/2} = 20 godz.	1 × 7,5–15 mg	15 mg
nabumeton	3 godz.	do 24 godz.	1 × 1–2 g	2 g
nimesulid			2 × 100 mg	
celekoksyb		T _{1/2} = 11 godz.	1 × 200 mg	

**Grupa tzw. słabych opioidów – opioidy
stosowane w leczeniu umiarkowanego bólu**

Kodeina

Kodeina w leczeniu przeciwbólowym znajduje zastosowanie przede wszystkim jako składnik gotowych leków złożonych. Jest łączona z paracetamolem i/lub NLPZ. Nie wydaje się celowe przekraczanie dawki 300 mg kodeiny na dobę (efekt pułapowy). Kodeina jest metabolizowana w wątrobie do morfiny, która odpowiada za działanie przeciwbólowe. Około 10% populacji nie jest wrażliwe na działanie analgetyczne kodeiny. Typowym działaniem ubocznym tego leku są zaparcia.

Dihydrokodeina

Dihydrokodeina jest dostępna w Polsce w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu do podawania co 12 godzin. Tabletki zawierają 60, 90 lub 120 mg substancji czynnej. Spektrum działań ubocznych jest podobne do innych leków opioidowych. Dihydrokodeina, podobnie jak kodeina, cechuje się silnym działaniem przeciwkaszlowym.

Tramadol

Tramadol charakteryzuje się podwójnym mechanizmem działania składającym się na efekt przeciwbólowy. Działa poprzez receptory opioidowe, ale jednocześnie ma zdolność hamowania wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny.

Postacie krótko działającego tramadolu – czopki, krople, kapsułki – podaje się 3–4 razy/dobę. Tabletki o przedłużonym działaniu co 12 lub 24 godziny.

W przypadku bólów ostrych jednorazową dawką analgetyczną jest 50 lub 100 mg. Powtarza się ją co 6–8 godzin. W przypadku bólów przewlekłych najlepiej jest rozpocząć leczenie od dawek niższych, np. 3 × 25 mg (10 kropli) lub 2 × 50 mg w postaci tabletki o przedłużonym działaniu. Dawki powinny się zwiększać stosownie do uzyskiwanych efektów. Nie należy przekraczać dawki tramadolu 400 mg/dobę. Początek leczenia tramadolem wiąże się zazwyczaj z występowaniem nieprzyjemnych działań ubocznych. Należą do nich: senność, uczucie zmęczenia, oszołomienie, poty i nudności. Chorzy powinni być o tym uprzedzeni, jak również o tym, że objawy te mają tendencję do samoistnego ustępowania w ciągu kilku dni. Rozpoczynanie leczenia niskimi dawkami pozwala zredukować te początkowe objawy. Podobny efekt przeciwbólowy uzyskuje się, stosując połączenie tramadolu z paracetamolem. Tabletki zawierające 37,5 mg tramadolu i 325 mg paracetamolu przynoszą zmniejszenie bólów na

Tabela 7. Wskazania do stosowania leków opioidowych w leczeniu bólów przewlekłych pochodzenia nienowotworowego wg Polskiego Towarzystwa Leczenia Bólu [8]

stały ból trwający dłużej niż 3 miesiące
natężenie bólu oceniane w skali od 0 do 10 (skala numeryczna lub VAS) wynoszące 5 (oznacza to, że ból jest bardzo silny lub umiarkowany, ale niemożliwy do zaakceptowania przez chorego)
nieskuteczność innych metod lub wystąpienie objawów niepożądanych
niewystarczająco skuteczne leczenie chorego objętego wielodyscyplinarnym programem leczenia
brak możliwości innej terapii (np. chirurgicznej)

ok. 6 godzin. Efekty uboczne to senność, wymioty i zaparcia.

Tramadolu nie należy łączyć z trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi.

W przypadku stosowania słabych opioidów niecelowe jest przekraczanie dawek pułapowych leków. Jeśli maksymalne dawki nie znoszą bólu, należy zastosować lek z grupy silnych opioidów.

**Grupa tzw. silnych opioidów – opioidy
stosowane w leczeniu bólu umiarkowanego
i silnego**

Morfina

W leczeniu przewlekłym zastosowanie znajdują preparaty o przedłużonym, kontrolowanym uwalnianiu. Na rynku dostępne są tabletki działające 12 godzin w dawkach 10, 30, 60, 100 i 200 mg morfiny. Tabletki podaje się co 12 godzin. Dostępne są także tabletki o natychmiastowym uwalnianiu, które zawierają 10 lub 20 mg morfiny. Efekt występuje po ok. 30 minutach od podania i utrzymuje się ok. 4 godzin. Leczenie powinno się rozpoczynać od dawek 20–40 mg/dobę.

Oksykodon

Oksykodon jest dostępny w Polsce w postaci tabletek o kontrolowanym uwalnianiu, zawierających 5, 10, 20, 40 i 80 mg substancji czynnej oraz do podawania w iniekcjach. Tabletki podaje się co 12 godzin. Leczenie rozpoczyna się zazwyczaj od dawki 5 lub 10 mg powtarzanej co 12 godzin. Profil działań ubocznych oksykodonu jest podobny do profilu działań ubocznych morfiny.

Fentanył

Fentanył, stosowany w postaci plastrów, jest zalecany w przewlekłym leczeniu bólów o stabilnym natężeniu. Leczenie należy rozpoczynać od za-

stosowania plastra o szybkości uwalniania 12 lub 12,5 mg/godzinę. Odczuwalny efekt analgetyczny pojawia się nie wcześniej niż po 8, a najczęściej po 12 godzinach od naklejenia pierwszego plastra, a właściwa ocena działania może być dokonywana po 24 godzinach. Plastry zmienia się co 3 dni (72 godziny). W wyjątkowych przypadkach plastry trzeba zmieniać co 24 godziny.

Buprenorfina

Buprenorfina klasyfikuje się jako opioid o częściowym działaniu agonistycznym. Taka charakterystyka ma wskazywać, że lek wykazuje efekt pułapowy oraz że może częściowo – jeśli jest stosowany jednocześnie – blokować działanie innych opioidów. Buprenorfina jest dostępna w postaci tabletek podjęzykowych zawierających 0,2 i 0,4 mg substancji czynnej, które należy podawać co 6–8 godzin, a także w postaci plastrów o szybkości uwalniania 5, 10 i 20 mg/godzinę i czasie działania 7 dni oraz plastrów 35, 52,5 oraz 70 mg/godzinę, które działają przez 4 dni. Leczenie należy rozpocząć od plastrów uwalniających 5 lub 10 mg/godzinę lub od połowy plastra (fabryczny plaster należy przeciąć wzdłuż przekątnej) uwalniającego 35 mg/godzinę. Na początku leczenia często pojawiają się nudności i wymioty. Trzeba się też liczyć z podrażnieniem skóry przez plaster.

Działania uboczne opioidów

Stosowanie opioidów wiąże się z ryzykiem wystąpienia typowych dla tej grupy leków działań ubocznych. Do najczęstszych należą: zaparcia, senność, zawroty głowy, spowolnienie (27–30%), nudności i/lub wymioty (do 50%), świąd skóry, zatrzymanie moczu, mioklonie, suchość w ustach, anoreksja. W stosunku do większości z tych objawów obserwuje się zjawisko tolerancji i przy utrzymaniu tej samej dawki opioidu – wystarczającej do uzyskania analgezji – działania uboczne ustępują samoistnie. Tolerancja nie rozwija się (lub rozwija bardzo wolno) w stosunku do wywoływania zaparć.

Zaparcia

Zaparcia są najczęściej występującym niepożądanym działaniem ubocznym opioidów. Występują u 52–65% osób leczonych opioidami. Chorzy przyjmujący opioidy powinni być informowani o potrzebie zapobiegania i zwalczania zaparć. Profilaktyka zaparć polega na utrzymaniu prawidłowego nawodnienia oraz stosowaniu diety bogatej w błonnik. Od początku leczenia można stosować

preparaty zmiękczające stolec, np. laktulozę (15 ml 2 razy/dobę). W zaparciach opornych na leczenie standardowymi lekami przeczyszczającymi konieczna może być zmiana opioidu na mniej „zaparcioenny”, a czasami zastosowanie antagonistów receptorów opioidowych.

Depresja oddechowa

Najgroźniejszym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem opioidów jest możliwość spowodowania depresji oddechowej. Depresja oddechowa jest wyrazem bezwzględnej lub względnej przedawkowania leku. Ryzyko względnego przedawkowania dotyczy przede wszystkim osób w starszym wieku, przyjmujących jednocześnie inne leki sedatywne, alkohol, chorych z niewydolnością nerek (morfina) lub wątroby (fentanyl, oksykodon, buprenorfina). Podawanie opioidów wymaga szczególnej ostrożności lub nie jest zalecane u chorych z niewydolnością oddechową i zespołem bezdechów nocnych. Kluczem do zapewnienia bezpieczeństwa jest rozpoczęcie leczenia od najniższych dawek terapeutycznych i stopniowe, stosownie do nasilenia bólu, zwiększanie dawek – tzw. miareczkowanie.

Hiperalgizja opioidowa

Do specyficznych efektów niepożądanych związanych z długotrwałym leczeniem opioidami należy zaliczyć hiperalgizję opioidową. Zjawisko to manifestuje się pojawianiem się samoistnych, rozlanych bólów u chorych, którzy są leczeni opioidami, lub nasilaniem się bólów wraz ze zwiększaniem dawek leków. Wystąpienie hiperalgizji wskazuje na konieczność obniżenia dawek stosowanego opioidu, zmiany opioidu na inny (rotacja opioidów) i/lub stopniowego odstawienia leków.

Uzależnienie od opioidów

Ryzyko uzależnienia od leków powstrzymuje wielu lekarzy przed stosowaniem analgetyków opioidowych. Problem uzależnień jatrogennych od leków opioidowych jest w Polsce mało poznany, ale na pewno istnieje. Niezależnie od skali problemu należy przyjąć zasadę, że leczenie opioidami wymaga dużej staranności, odpowiedzialności ze strony lekarzy i pacjentów oraz dobrego porozumienia między nimi.

Rozpoczęcie terapii lekami opioidowymi wymaga oceny korzyści, jakie może osiągnąć chory, i ryzyka działań niepożądanych. Dobrą wskazówką co do możliwych do osiągnięcia wyników jest leczenie

nie próbne. W Polsce zaleca się podjęcie leczenia, a po miesiącu dokonanie oceny jego skuteczności przeciwbólowej oraz przebiegu. Jeżeli miesięczne leczenie okazuje się nieskuteczne, występują nasilone działania niepożądane lub dla osiągnięcia efektu terapeutycznego wymagane jest ciągłe zwiększanie dawek, to należy leki stopniowo odstawić i zrezygnować z terapii opioidami [8].

Leczenie opioidami powinno być monitorowane. Lekarz musi zwracać uwagę na zachowania sugerujące utratę kontroli nad przyjmowaniem leków. Do takich zachowań należą: szybki wzrost zapotrzebowania na leki, zgłaszanie się po recepty we wcześniejszych terminach, przypadki zagubienia recept lub skargi na kradzież leków, prośby o konkretne preparaty opioidowe, zgłaszanie się do wielu lekarzy po recepty, częste korzystanie z pogotowia ratunkowego. Zaobserwowanie tego typu zachowań (tzw. czerwone flagi) powinno skłaniać do weryfikacji sposobu leczenia i omówienia niepokojących objawów z pacjentem.

Leki uzupełniające w leczeniu przeciwbólowym

Leki przeciwdepresyjne

W przypadku przewlekłych bólów kręgosłupa udokumentowano skuteczność leków przeciwdepresyjnych, ale tylko trójpierścieniowych, hamujących jednocześnie wychwyt zwrotny serotoniny i noradrenaliny. Leki wybiórczo hamujące wychwyt zwrotny serotoniny nie są skuteczne w leczeniu bólów pleców i nie powinny być stosowane w tym wskazaniu.

Mechanizm działania antydepresantów w znoszeniu przewlekłych bólów pleców nie został do końca wyjaśniony. Pod uwagę należy brać przede wszystkim: 1) bezpośrednie działanie przeciwbólowe i działanie synergistyczne z innymi analgetykami (skuteczność leków przeciwdepresyjnych jest szczególnie wyraźna w przypadkach bólów z komponentem bólów neuropatycznych), 2) efekt przeciwdepresyjny i znoszenie subklinicznych objawów depresji towarzyszącej przewlekłemu zespołowi bólowemu, 3) działanie sedacyjne – poprawa snu, szczególnie u osób z bólami nocnymi. W Polsce w leczeniu przeciwbólowym stosuje się amitryptylinę i duloksetynę.

Amitryptylina

Amitryptylina jest dostępna w postaci tabletek zawierających 10 mg i 25 mg substancji czynnej. Leczenie rozpoczyna się od dawki 10, ewentualnie 25 mg na noc, którą stopniowo zwiększa się do

75–100 mg podawanych w jednorazowej dawce wieczornej lub w dawkach podzielonych. Zwiększanie dawek powinno następować co 3–7 dni w zależności od stopnia nasilenia objawów ubocznych (sedacja i suchość w ustach). Ostrożność należy zachować u chorych w podeszłym wieku, z chorobami sercowo-naczyniowymi, przerostem gruczołu krokowego i jaskrą.

Duloksetyna

Duloksetyna jest dostępna w postaci tabletek zawierających 30, 40 lub 60 mg substancji czynnej. Leczenie rozpoczyna się od dawki 30 mg, którą zwiększa się do 60 mg na dobę. U niektórych pacjentów korzystne może być zwiększenie dawki do 120 mg. Jako działanie uboczne może wystąpić podwyższenie ciśnienia tętniczego.

Leki przeciwdrgawkowe

Chociaż leki przeciwdrgawkowe, takie jak gabapentyna lub pregabalina, są szeroko stosowane w leczeniu bólów neuropatycznych różnego pochodzenia, w leczeniu bólów kręgosłupa nie wykazano, aby ich działanie przewyższało efekt placebo. Dlatego leki z tej grupy nie są zalecane w leczeniu bólów kręgosłupa. Wykazano jednak, że w przypadkach stenozy kanału kręgowego stosowanie gabapentyny pozwala zmniejszyć nasilenie bólów oraz wydłużyć dystans chowania rdzeniowego.

Gabapentyna jest dostępna w postaci tabletek zawierających 100, 300 i 400 mg substancji czynnej. Producent zaleca (charakterystyka produktu leczniczego) rozpoczynanie leczenia od dawki 1 × 300 mg i zwiększanie jej w kolejnych dniach do 2 × 300 mg, 3 × 300 mg. Następnie – zależnie od indywidualnej odpowiedzi pacjenta na lek i tolerancji – dawkę można zwiększać o 300 mg/dobę co 2–3 dni do maksymalnej dawki 3600 mg/dobę.

U niektórych pacjentów wskazane może być wolniejsze zwiększanie dawki gabapentyny. Minimalny czas do osiągnięcia dawki 1800 mg/dobę wynosi tydzień, do dawki 2400 mg/dobę – łącznie dwa tygodnie, a do dawki 3600 mg/dobę – łącznie trzy tygodnie.

W poradniach leczenia bólu stosowanie gabapentyny rozpoczyna się zazwyczaj od mniejszych dawek z uwagi na nasiloną senność na początku leczenia.

Piśmiennictwo

1. NICE clinical guideline 88. Low back pain: early management of persistent non-specific low back pain. Full guideline May 2009: 7-8.

2. Oxford League Table of Analgesics in Acute Pain; dostępne na: <http://www.jr2ox.ac.uk/bandolier/booth/painpag/Acutrev/Analgesics/Leagtab.html>. Accessed April 18, 2006.
3. Korzeniewska-Rybicka I. Niesteroidowe leki przeciwzapalne w leczeniu bólów kręgosłupa. W: Koszewski W (red.). Bóle kręgosłupa i ich leczenie. Termedia, Poznań 2010; 79-91.
4. Lee I, Cryer B. Epidemiology and role of nonsteroidal antiinflammatory drugs in causing gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 2011; 21: 597-612.
5. Sostres C, Gargallo CJ, Lanas A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Arthritis Res Ther* 2013; 15 (Suppl 3): S3.
6. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B i wsp. Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (SOS) Project: Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational. *Drug Safety* 2012; 35: 1127-46.
7. Scheiman JM, Hindley CE. Strategies to optimize treatment with NSAIDs in patients at risk for gastrointestinal and cardiovascular adverse events. *Clinical Therapeutics* 2010; 4: 667-77.
8. Dobrogowski J, Wordliczek J, Hilgier M. Zasady stosowania opioidów w leczeniu bólu nienowotworowego. *Ból* 2004; 4: 12-8.

Adres do korespondencji:

Jerzy Jarosz
 Fundacja Hospicjum Onkologiczne
 św. Krzysztofa w Warszawie
 ul. Pileckiego 105
 02-781 Warszawa
 tel. +48 +22 643 57 08
 e-mail: jerzy.jarosz@fho.org.pl